

⑨日本国特許庁  
公開特許公報

⑩特許出願公開  
昭53—127413

⑪Int. Cl.<sup>2</sup>  
C 07 C 101/06  
C 07 C 99/00

識別記号

⑫日本分類  
16 B 651

庁内整理番号  
6956—43

⑬公開 昭和53年(1978)11月7日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭グリシンエステルの製法

⑯特 願 昭52—41886

⑰出 願 昭52(1977)4月11日

⑱発 明 者 頭谷忠俊

高槻市宮田町2丁目27番14号

同

米由幸夫

高槻市宮野町9—45

⑲発 明 者 長瀬恒之

高槻市宮之川原5丁目505—60

⑳出 願 人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

㉑代 理 人 弁理士 木村勝哉 外1名

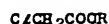
明 細 書

1. 発明の名称

グリシンエステルの製法

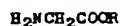
2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、Rは第二級もしくは第三級のアルキル基またはシクロアルキル基を表わす。)

で示されるクロル酢酸エステルを含水非プロトン性極性有機溶媒の存在下、アンモニアと反応させることを特徴とする一般式



(式中、Rは前記と同意義である。)

で示されるグリシンエステルの製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はクロル酢酸エステルとアンモニアとの反応によりグリシンエステルを製造する方法に関するものである。

グリシンエステルは工業的に有用な物質である。たとえばそのジアゾ化によって得られるジ

アゾ酢酸エステルはオレフィンとの反応によりシクロプロパンカルボン酸エステルを与える。シクロプロパンカルボン酸誘導体の中には第一類酸のように殺虫剤の製造原料として有用なものがある。

本発明者らは、かねてより第一類酸エステルの不斉合成について研究を重ねてきたが、先次の発明を完成している。すなわち、立体的に嵩高いアルコール部を有するジアゾ酢酸エステルと2,5-ジメチル-2,4-ヘキサジエンとの反応を、ある種の不斉シッフ塩基-銅錯体を触媒として行くと、第一類酸エステルが高い光学収率(80~90%)で得られることである。(特開昭52-17448号)。本発明の方法によつて得られるグリシンエステルは上記ジアゾ酢酸エステルの原料としても用いることができる。

グリシンエステルの製造方法としては以下の方法が知られているが、いずれも次に述べる点で満足すべきものではない。

(1) グリシンと対応するアルコールとを酸触媒の存在下、反応させる。

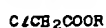
本法はメタノールあるいはエタノールのような低級アルコールについては高収率で進行するが、高級アルコールの場合には、グリシンの反応系に対する溶解度が小さくなり収率が悪い。

(2) 対応するクロル酢酸エステルをクロトロピン、コハク酸イミドあるいはフタル酸イミド等と反応させ、一旦 $\beta$ -置換グリシンエステル誘導体を合成したのち、さらに $\beta$ -置換基を除去する。

本法は各工程の収率は良好であるが工程数が多く、煩雑であり、通算収率が悪いという欠点を有する。

本発明者らはクロル酢酸エステルを原料とするグリシンエステルの一段合成法を確立せんと、研究を重ねた結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式



(式中、Rは第二級もしくは第三級のアルキ

ル基またはシクロアルキル基を表わす。)

で示されるクロル酢酸エステルを含水非プロトン性極性有機溶媒の存在下、アンモニアと反応させることを特徴とする一般式



(式中、Rは前記と同意義である。)

で示されるグリシンエステルの製造法である。

以下本発明の方法についてさらに詳しく説明する。

置換基Rは第二級もしくは第三級のアルキル基またはシクロアルキル基である。Rに含まれる炭素数は3から20までである。Rとしては具体的にイソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、ノルメチル-ノルヘプチル、シクロヘキシル、メチル基を有するシクロヘキシル、シクロオクチル、メントル(d, lおよびdl体を含む。以下同じ)、ネオメントル、イソメントル、ネオイソメントルなどをあげることができる。

非プロトン性極性有機溶媒としては、ジメチ

ルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトアミドなどをあげることができる。

本反応においてはこれらの溶媒へのアンモニアの溶解度を上げるために、水との混合溶媒系が好適に用いられる。

反応温度としては特に制限はないが、0℃から40℃までが好適に用いられる。反応圧力は通常一気圧であるが加圧することも可能である。アンモニアはクロル酢酸エステルに対して過剰に用いられ、通常は2から20倍当量用いられる。

反応生成物より目的とするグリシンエステルを単離精製するには適当な溶媒を用いる抽出もしくは再結晶またはシリカゲル、アルミナなどを用いるカラムクロマト等の手段が用いられる。

以下に実施例および参考例をあげ本発明をさらに詳しく説明する。

実施例1

クロル酢酸 $\beta$ -メントル 2.32g (0.01mol)

をジメチルホルムアミド(DMF)40gおよび水10gに溶解し、ここへアンモニアガスを飽和になるまで吹き込んだ。混合物を20℃で4時間マグネチックスターラーで攪拌した。反応混合物より未反応アンモニアとDMFを減圧留去した後、エチルエーテルとアンモニア水を加えて抽出した。有機層を水で洗浄、蒸餾で乾燥したのちエチルエーテルを留去すると、粗生成物2.12gが得られた。これをカラムクロマト(シリカゲル30g、展開剤塩化メチレン)すると無色液状のグリシン $\beta$ -メントルエステル1.87g(収率88%)およびイミノ酢酸ジ( $\beta$ -メントル)エステル0.25g(収率12%)が得られた。両者の構造の確認は次の物性値によった。

グリシン $\beta$ -メントルエステル:

旋光度、塩酸塩として $[\alpha]_D^{20} -64.2^\circ$  (c 0.62, エタノール)。IR(液膜)、 $\nu$  3400、

3325、1740 $\text{cm}^{-1}$

NMR(重クロロホルム、TMS)、 $\delta$  3.40

(一重線、メチレンプロトン)。

元素分析値

( $C_{12}H_{23}NO_2$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	67.57	10.87	6.57
実測値	67.42	10.95	6.48

イミノジ酢酸ジ(ノーマンチル)エステル:

IR (液膜)、 $\nu$  3360、1740  $cm^{-1}$

NMR (重クロロホルム、TMS)、 $\delta$  3.43

(一重線、メチレンプロトン)

元素分析値

( $C_{24}H_{43}NO_4$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	70.38	10.58	3.42
実測値	70.54	10.34	3.24

#### 実施例 2~5

クロル酢酸ノーマンチル 2.32 g (0.01 mol) を表1に示した溶媒に溶解し、ここへアンモニアガスを飽和になるまで吹き込んだ。混合物を所定の温度で所定の時間攪拌した。

℃で10時間マグネチックスターラーで攪拌した。反応混合物を実施例1と同様に処理するとグリシン(ノーマンチル-ノーマンチル)エステル 1.16 g (収率 42%) およびイミノジ酢酸ジ(ノーマンチル-ノーマンチル)エステル 0.42 g が得られた。

#### 実施例 7

クロル酢酸ノーマンチル 1.5 g (0.01 mol) をアセトニトリル 40 g と水 10 g に溶解し、ここへアンモニアガスを飽和になるまで吹き込んだ。この混合物を 20℃で8時間マグネチックスターラーで攪拌した。反応混合物より未反応アンモニアとアセトニトリルを減圧留去した後、エチルエーテル、アンモニア水および食塩を加えて抽出した。有機層を蒸餾で乾燥したのちエチルエーテルを留去するとグリシンノーマンチルエステル 0.9 g (収率 69%) が得られた。

#### 参考例 1

クロル酢酸ノーマンチル 37.2 g (0.16

特開昭53-127413(3)

反応混合物を実施例1と同様に処理し、グリシンノーマンチルエステルおよびイミノジ酢酸ジ(ノーマンチル)エステルを得た。反応溶媒、反応条件および収量を表1にまとめる。

表 1

実施例	溶 媒	反応温度・時間	グリシンイミノジ酢酸エステル (収率)	
			(収率)	(収率)
2	DMP 40g 水 10g	5℃、10時間	1.87g (87%)	0.24g (12%)
3	ジメチルスホキシド (DMSO) 50g 水 5g	25℃、9時間	1.43g (67%)	0.57g (28%)
4	アセトニトリル 40g 水 10g	25℃、4時間	1.15g (54%)	0.17g (8%)
5	アセトニトリル 40g 水 10g	25℃、35時間	1.79g (84%)	0.32g (15%)

※ 原料が 0.52g (33%) 回収された。

#### 実施例 6

クロル酢酸ノーマンチル-ノーマンチル 2.07g (0.01 mol) をアセトニトリル 40 g と水 10 g に溶解し、ここへアンモニアガスを飽和になるまで吹き込んだ。この混合物を 20

mol) を DMP 440 g と水 140 g に溶解し、ここへアンモニアガスを飽和になるまで吹き込んだ。この混合物を 6.5 時間、20℃で攪拌した。反応混合物より未反応アンモニアおよび DMP を減圧留去したのち、エチルエーテルとアンモニア水を加えて抽出した。有機層を水で洗浄、蒸餾で乾燥した後、減圧濃縮すると粗反応生成物 33.2 g が得られた。

この粗反応生成物 30 g を亜硝酸イソアミル 1 g (0.142 mol)、酢酸 2.46 g (0.041 mol) およびクロロホルム 430 ml と共に 30 分間煮沸下、加熱攪拌した。反応混合物を  $N-H_2SO_4$  275 ml、つづいて飽和重曹水および水で洗浄したのち、蒸餾で乾燥、濃縮すると粗ジアソ酢酸ノーマンチル 31.3 g が得られた。これをカラムクロマト(シリカゲル、塩化メチレン)すると、ジアソ酢酸ノーマンチル 29.2 g が黄色結晶として得られた。収率 (クロル酢酸ノーマンチルより) 81.4%

旋光度、 $[\alpha]_D - 83.0^\circ (c 1.04, CHCl_3)$

融点、 $48 \sim 49^{\circ}\text{C}$ 。

特開昭53-127413(4)

IR (KBr)、 $\nu$  2125、1490  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ 、TMS)、 $\delta$  5.33 ppm (一重  
線、メチンプロトン)。

**SHUSAKU YAMAMOTO**

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-127413

(Translation)

Laid-Open Publication Date: November 7, 1978

Application No. 52-41886

Filing Date: April 11, 1977

Inventor: T. Kentani et al.

Applicant: Sumitomo Chemical Co., Ltd.

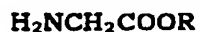
**SPECIFICATION**

1. Title of the Invention

Method for producing a glycine ester

2. Claims

A method for producing a glycine ester represented by the general formula:



(in the formula, R represents a secondary or tertiary alkyl group or cycloalkyl group),

wherein a chloroacetic acid ester represented by the general formula:



(in the formula, R represents a secondary or tertiary alkyl group or cycloalkyl group) is reacted with ammonia in the presence of a water-containing aprotic polar organic solvent.

3. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a method for producing a glycine ester by a reaction of a chloroacetic ester and ammonia.

Glycine esters are industrially useful substances. For example, diazo acetic acid esters obtained by diazotization of

**SHUSAKU YAMAMOTO**

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-127413

glycine esters provide cyclopropane carboxylate upon a reaction with olefins. A number of cyclopropane carboxylate derivatives, for example, primary chrysanthemumic acid, are useful as materials for insecticides.

The present inventors had long accumulated studies on asymmetric synthesis of primary chrysanthemumic acid ester, and have already completed the invention, according to which primary chrysanthemumic acid ester is obtained at a high optical yield (80 to 90%) by performing a reaction of a diazo acetic acid ester having an alcoholic portion which is sterically bulky with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene using a certain type of asymmetric Schiff base-copper complex as a catalyst (Japanese Laid-Open Publication No. 52-17448). Glycine esters obtained by the method of the present invention can be used as a starting material for producing the above-mentioned diazo acetic acid ester.

The following methods are known for producing glycine esters, but none of them are satisfactory for the reasons described below.

(1) Glycine and a corresponding alcohol are reacted in the presence of an acid catalyst.

This method allows the reaction to proceed at a high yield when a lower alcohol such as methanol or ethanol is used. When a higher alcohol is used, the solubility of glycine in the reaction system is lowered, and thus the yield is poor.

(2) A corresponding chloroacetic acid ester is reacted with urotropin, imide succinate, imide phthalate or the like, so as to synthesize an N-substituted glycine ester derivative. Then,

**SHUSAKU YAMAMOTO**

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-127413

the N-substituted group is removed.

This method provides a high yield in each step, but includes a great number of steps and is complicated. This method has a disadvantage of providing an overall low yield.

In order to establish a one-step synthesis method of glycine ester using chloroacetic acid ester as a starting material, the present inventors accumulated studies and completed the present invention.

The present invention is a method for producing a glycine ester represented by the general formula:



(in the formula, R represents a secondary or tertiary alkyl group or cycloalkyl group),

wherein a chloroacetic acid ester represented by the general formula:



(in the formula, R represents a secondary or tertiary alkyl group or cycloalkyl group) is reacted with ammonia in the presence of a water-containing aprotic polar organic solvent.

Hereinafter, the method of the present invention will be described in more detail.

Substituent R is a secondary or tertiary alkyl group or cycloalkyl group. R contains 3 through 20 carbon atoms. Examples of R are, specifically, cyclohexyl, cyclooctyl, menthyl (containing d, l and dl forms; the same is true with the following substances), neomenthyl, isomenthyl, and neoisomenthyl having isopropyl, sec-butyl, t-butyl, 1-methyl-1-heptyl, cyclohexyl, and methyl groups.

**SHUSAKU YAMAMOTO**

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-127413

Exemplary aprotic polar organic solvents include dimethyl formamide, dimethyl acetoamide, dimethyl sulfoxide, and acetoamide.

For the reaction of the present invention, a solvent system mixed with water is preferably used in order to increase the solubility of ammonia in these solvents.

The reaction temperature is not specifically limited, but is preferably in the range of 0°C to 40°C. The reaction pressure is usually atmospheric pressure, but can be higher. Ammonia is used in excess with respect to chloroacetic acid ester, usually, at 2 to 20 equivalents.

For isolating and purifying the intended glycine ester from the reaction product, means such as, for example, extraction using an appropriate solvent or column chromatography using recrystallization, silica gel, alumina or the like is used.

Hereinafter, the present invention will be described in more detail by way of examples and reference examples.

**Example 1**

2.32 g of chloroacetic acid 6-menthyl (0.01 mol) was dissolved in 40 g of dimethyl formamide (DMF) and 10 g of water. Ammonia gas was blown into the resultant solution until the resultant solution was saturated with ammonia gas. The mixture was stirred at 20°C for 6 hours by a magnetic stirrer. Unreacted ammonia and DMF were vacuum-distilled off from the reaction mixture, and then extracted by adding ethyl ether and ammonia water. The organic layer was washed with water and dried with



## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-127413

salt cake, and then ethyl ether was vacuum-distilled off. As a result, 2.12 g of crude product was obtained. The crude product was treated with column chromatography (30 g of silica gel; developer: methylene chloride). As a result, 1.87 g of colorless liquid glycine 1-menthyl ester (yield: 88%) and 0.25 g of iminodiacetic acid di(1-menthyl) ester (yield: 12%) were obtained. The structures of these products were confirmed based on the following physical properties.

## Glycine 1-menthyl ester:

Optical rotatory power:  $[\alpha]_D^{25} -64.2^\circ$  ( $c$  0.62, ethanol) was measured as hydrochloride salt. IR (liquid film),  $\nu$  3400, 3325, 1740  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR (deuterated chroloform, TMS),  $\delta$  3.40 (singlet, methylene proton)

Elemental analysis value  
(as  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ )

	C(%)	H(%)	N(%)
Calculated value	67.57	10.87	6.57
Measured value	67.42	10.95	6.48

## Iminodiacetic acid di(1-menthyl) ester:

IR (liquid film),  $\nu$  3360, 1740  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR (deuterated chroloform, TMS),  $\delta$  3.43 (singlet, methylene proton)

Elemental analysis value  
(as  $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ )

	C(%)	H(%)	N(%)
Calculated value	70.38	10.58	3.42

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-127413

Measured value                      70.54                      10.34                      3.24

## Examples 2 through 5

2.32 g of chloroacetic acid 1-menthyl (0.01 mol) was dissolved in each of the solvents shown in Table 1, and ammonia gas was blown into the resultant solution until the resultant solution was saturated with ammonia gas. The mixture was stirred at a prescribed temperature for a prescribed time period. The reaction mixture was processed in the same manner as in Example 1, and glycine 1-menthyl ester and iminodiacetic acid di(1-menthyl) ester were obtained. The reaction solvent, reaction conditions and yield are shown in Table 1.

Table 1

Ex.	Solvent	Reaction temperature/time	Glycine ester (yield)	Iminodiacetic acid ester (yield)
2	DMF                      40g Water                      10g	5°C, 10 hours	1.87g (87%)	0.24g (12%)
3	Dimethyl sulfoxide                      50g Water                      5g	25°C, 9 hours	1.43g (67%)	0.57g (28%)
4	Acetonitrile                      40g Water                      10g	25°C, 4 hours	1.15g (54%)*	0.17g (8%)
5	Acetonitrile                      40g Water                      10g	25°C, 35 hours	1.79g (84%)	0.32g (15%)

\*0.52 g (33%) of the material was recovered.

## Example 6

2.07 g of chloroacetic acid 1-methyl-1-heptyl (0.01 mol) was dissolved in 40 g of acetonitrile and 10 g of water, and

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-127413

ammonia gas was blown into the resultant solution until the resultant solution was saturated with ammonia gas. The mixture was stirred at 20°C for 10 hours by a magnetic stirrer. The reaction mixture was processed in the same manner as in Example 1, and 1.16 g of glycine (1-methyl-1-heptyl) ester (yield 62%) and 0.42 g of iminodiacetic acid di(1-menthyl-1-heptyl) ester were obtained.

Example 7

1.5 g of chloroacetic acid t-butyl (0.01 mol) was dissolved in 40 g of acetonitrile and 10 g of water, and ammonia gas was blown into the resultant solution until the resultant solution was saturated with ammonia gas. The mixture was stirred at 20°C for 8 hours by a magnetic stirrer. Unreacted ammonia and acetonitrile were vacuum-distilled off from the reaction mixture, and then extracted by adding ethyl ether, ammonia water and salt. The organic layer was dried with salt cake and ethyl ether was vacuum-distilled off. As a result, 0.9 g (yield: 69%) of glycine t-butyl ester was obtained.

Reference example 1

37.2 g of chloroacetic acid 6-methyl (0.16 mol) was dissolved in 640 g of DMF and 160 g of water. Ammonia gas was blown into the resultant solution until the resultant solution was saturated with ammonia gas. The mixture was stirred at 20°C for 6.5 hours. Unreacted ammonia and DMF were vacuum-distilled off from the reaction mixture, and then extracted by adding ethyl ether and ammonia water. The organic layer was washed with water and dried with salt cake, and then concentrated at a low pressure. As a result, 33.2 g of crude reaction product was obtained.

30 g of the crude reaction product was stirred while

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-127413

heating as the crude reaction product was refluxed with 19 g (0.162 mol) of isoamyl nitrite, 2.46 g (0.041 mol) of acetic acid, and 630 ml of chloroform for 30 minutes. The reaction product was washed with 275 ml of 1N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and then with saturated sodium bicarbonate water and water, then dried with salt cake, and concentrated. As a result, 31.3 g of crude diazo acetic acid 1-menthyl was obtained. This was treated with column chromatography (silica gel, methylene chloride). Then, 29.2 g of diazo acetic acid 1-menthyl was obtained as yellow crystals. Yield (from chloroacetic acid 1-menthyl): 81.4%

Optical rotatory power:  $[\alpha]_D^{25} -83.0^\circ$  ( $c$  1.04, CHCl<sub>3</sub>)

Melting point: 48 to 49°C

IR (KBr),  $\nu$  2125, 1690 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS),  $\delta$  5.33 ppm (singlet, methine proton)